

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur : R. S. MACH

La myocardite allergique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Samuel William COHEN

de

New-York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2453

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur : R. S. MACH

La myocardite allergique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Samuel William COHEN

de

New-York (Etats-Unis d'Amérique)

Thèse N° 2453



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur R.S. Mach, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 20 décembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2453

Nous tenons à exprimer ici notre profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur R.S. Mach qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider à cette thèse.

Toute notre gratitude va à Monsieur le Docteur Jean Fabre qui, grâce à ses conseils éclairés, a permis l'élaboration de ce travail.

Nos sincères remerciements vont aussi à Messieurs les Docteurs R. Fischer, A.N. Gorelik, M. Naville et H. Barbey, pour leurs précieux renseignements cliniques.

*To my dear parents, whose lovingness and inspiration has
guided me throughout.*

INTRODUCTION

Il y a peu d'années encore, les myocardites étaient bien plus souvent reconnues par le pathologue que par le clinicien. Au lit du malade, on y pensait surtout en présence d'un rhumatisme articulaire aigu, méconnaissant le plus souvent quantité d'inflammations du muscle cardiaque résultant d'agents infectieux, toxiques ou allergiques.

Pourtant, ainsi que l'ont souligné Saphir et ses collaborateurs, il ne s'agit pas d'une affection exceptionnelle (101, 99, 44). De La Chapelle et Kossmann estiment sa fréquence à 10% des examens anatomiques, alors que la proportion des diagnostics de myocardite établis cliniquement ne dépasse pas 0,02% des malades hospitalisés.

Si la plupart des médecins ont eu poutant l'occasion d'observer des manifestations allergiques classiques comme les réactions cutanées ou sanguines, les fièvres ou les arthralgies provoquées par une hypersensibilité aux médicaments, les perturbations cardiaques d'origine allergique semblent leur avoir le plus souvent échappé. Cependant, les études expérimentales faites en particulier par les écoles de Klinge (57), Seegal & Wilcox (103), Rich & Gregory (95), Lucherini & Pala (70), démontrent de façon irréfutable que le myocarde (de même que le système cardio-vasculaire tout entier) constitue un organe de choc particulièrement sensible.

Le rapprochement de ces deux concepts - l'allergie et la myocardite - a ouvert la voie à des recherches fructueuses autant au point de vue anatomo-pathologique que du point de vue expérimental. Par contre, les aspects cliniques sont beaucoup moins connus. Ils feront l'objet de ce travail, fondé sur les observations de quatre malades de l'Hôpital Cantonal de Genève, ainsi que sur celles de nos devanciers.

Remarquons que la myocardite n'est qu'une des manifestations des cardiopathies dites allergiques. En effet, il est démontré que n'importe quel segment du système cardio-vasculaire est susceptible de devenir le point d'attaque d'un conflit antigène-anticorps. Le péri-carde (24, 46, 127), l'endocarde (56, 118, 95, 10, 62) et les artères coronaires (124, 55, 28, 98, 108, 4, 90, 121, 104, 2, 73, 19, 12, 64, 26, 78, 123, 77, 81, 66, 91) de même que le myocarde ont été, soit de manière isolée, soit dans leur ensemble, le siège de réactions allergiques, ce qui a été prouvé maintes fois par la clinique, l'histologie et l'expérimentation.

OBSERVATIONS

Quatre observations nous permettent d'illustrer les divers aspects cliniques de la myocardite allergique:

Cas No. 1 - Monsieur V.K., 18 ans, étudiant, est admis à la Clinique Thérapeutique le 17 décembre 1952 pour une tuberculose miliaire des poumons. L'affection s'était révélée dix jours plus tôt par une fièvre de 38-39° et de la toux. A l'examen clinique, radiologique et électrique, le système cardiovasculaire ne montre aucune anomalie. Une radiographie du thorax révèle une granulie typique des deux plages pulmonaires. Il existe en outre trois tubercules de la rétine gauche. Néanmoins, l'état général demeure excellent et, sous l'effet d'une cure mixte de streptomycine (1 g par jour), de PAS (12 g par jour) et de Rimifon (300 g par jour), la température devient afébrile en une dizaine de jours.

Mais bientôt, le 13 janvier 1953 - soit trois semaines après le début du traitement - la fièvre s'allume à nouveau pour atteindre 39,6°, tandis qu'apparaît un érythème scarlatiniforme généralisé fort prurigineux. Supposant tout d'abord une intolérance à la Streptomycine, on supprime ce médicament, sans succès; la température demeure élevée, les urines contiennent de l'urobiline, le malade est nauséux, anorexique, apathique.

On note de plus une tachycardie, un souffle systolique mitral doux, sans propagation et, sur l'électrocardiogramme jusqu'alors impeccable, des ondes T affaissées et biphasiques surtout dans les dérivations précordiales et une systole électrique allongée, mesurant 0,36 sec. pour une fréquence de 136/min. (Ces altérations ne peuvent être attribuées à une hypokaliémie, car le K sérique atteint 200 à 190 mg/l).

Une injection de Phénergan n'a d'autre effet que de provoquer un choc sévère accompagné d'une ascension thermique à 40,2°, tandis que l'éruption devient franchement purpurique. Simultanément, apparaît une réaction leucémoïde: le nombre des globules blancs s'élève à 97.000 par mmc, avec 24,5% d'éosinophiles et de nombreuses formes immatures; on ne compte pas plus de 79.000 plaquettes par mmc. Les ganglions lymphatiques se tuméfient; la moelle osseuse est le siège d'une myélose éosinophile du type réactionnel.

Le 21 janvier, on supprime le Rimifon et le PAS; Une

défervescence s'amorce aussitôt, mais l'éruption purpurique ne s'amende guère. Six jours plus tard, survient une monoplégie transitoire du bras droit, une hyperréflexie généralisée et un état de torpeur alarmant. Au coeur, le souffle systolique mitral persiste, puis apparaît un rythme de galop présystolique. La pression artérielle, qui se maintenait jusqu'alors aux alentours de 12,5/7, s'est abaissée à 10/6 cm de Hg. Outre la dyspnée et la cyanose, on constate pour la première fois des oedèmes des parties déclives, qui traduisent une rétention hydrique de près de 7 kg. Sur les dérivations précordiales de l'électrocardiogramme (27.1), les segments ST présentent une forte sous-dénivellation. Une radiographie du thorax (28.1) montre une dilatation de toutes les cavités cardiaques.

Sous l'effet de la Cortisone, à la dose quotidienne de 200 mg pendant trois jours puis de 50 mg pendant 4 jours, les manifestations allergiques cutanées, neurologiques, sanguines et cardiaques allaient s'amender rapidement. L'arrêt de la cure hormonale s'accompagne d'une débâcle urinaire et de la fonte des oedèmes.

Le 9 février, tandis que l'onde T de l'électrocardiogramme reprenait son ampleur normale, le rythme de galop et le souffle systolique avaient disparu.

Pourtant, l'état de notre malade ne nous donnait pas entière satisfaction. Malgré une rigoureuse abstention thérapeutique, il survenait de temps à autre de petites éruptions ou des poussées desquamatives. Le 15 février, nous voyons réapparaître le rythme de galop, tandis qu'une radiographie du thorax, prise le 12 février, montrait toujours une évidente dilatation cardiaque. Bien que les cuti-réactions au PAS soient demeurées négatives, l'administration de 2,5 g de ce médicament, le 4 mars, provoque aussitôt une fièvre à 38,7°, des adénopathies et une éruption maculo-papuleuse et vésiculaire. Au contraire, la reprise progressive d'une cure de Streptomycine ne devrait entraîner aucune réaction. Il semble donc que notre malade soit sensible au groupe para-amino - contenu dans le PAS et dans le Phénergan (diméthylamino-2'propyl-1') - N - dibenzo-parathiazine) mal toléré, lui aussi - et non pas à la Streptomycine comme on l'avait cru tout d'abord. En effet, Tzanck (115), Nitti (87), Bovet (87) et Depierre (87), Flandin, Rabeau et Ukrainezyk (35), Sidi et Dodkevitch (105), ont soigneusement montré, soit expérimentalement, soit cliniquement l'existence de sensibilisation croisée au groupe para-amino, ce qui pourrait très bien être le cas chez notre patient.

En septembre 1953, Monsieur K. ne présente plus de troubles allergiques, ni aucune anomalie cardiaque; il conserve toutefois une discrète éosinophile à 6%. Sous l'action de la Streptomycine,

en injection bi-hebdomadaire d'un gramme, les granules pulmonaires ont presque totalement disparu.

En résumé. il s'agit d'une sévère réaction hyperergique au PAS survenue chez un jeune homme de 18 ans, atteint de granulie pulmonaire. Outre des manifestations cutanées, sanguines et neurologiques, nous constatons tous les signes d'une myocardite allergique: dilatation globale des cavités cardiaques, souffle systolique mitral, galop présystolique, hypotension artérielle, oedèmes, dyspnée et altérations de l'électrocardiogramme (affaissement des ondes T, allongement de la systole électrique).

Cas No. 2 - Madame G.L., 27 ans, entre à la Clinique thérapeutique le 26 juillet 1946 pour une angine pseudo-membraneuse. Malgré l'absence de bacilles de Loeffler dans le frottis de gorge, on entreprend une cure de serum anti-diptérique, à raison de 100.000 unités en quatre jours. Une semaine après le début de ce traitement apparaissait une maladie sérique caractérisée par une éruption urticarienne, des arthralgies, un oedème de Quincke et de la fièvre. Bientôt surviennent des incidents alarmants au cours desquels la pression artérielle, jusque là normale, s'effondre tandis que s'installe un état de choc sévère. A ce moment, le nombre des leucocytes par mmc. atteint 18.000, dont 12% d'éosinophiles. Une radiographie du thorax, prise le 14 août montre un gros coeur globuleux, avec un diamètre transverse de 16 cm; sur l'électrocardiogramme, on constate un affaissement marqué des ondes T. L'auscultation comme l'examen radiologique mettent en évidence une importante stase pulmonaire et un épanchement pleural droit. La ponction pleurale donne issue à un liquide citrin, riche en éosinophiles. Rien d'anormal ne ressort des divers examens chimiques du sang, en dehors d'une hyperuricémie à 93 mg/l.

Sous l'effet des analeptiques, du percortène, du calcium et de l'antistine, l'état de notre malade devait s'améliorer. Une radiographie thoracique datée du 27 août montrait une réduction marquée du volume cardiaque, le diamètre transverse ne dépassant pas 11,5 cm, tandis que le tracé électrocardiogramme retournait à la norme et que disparaissaient tous les signes de décompensation circulatoire.

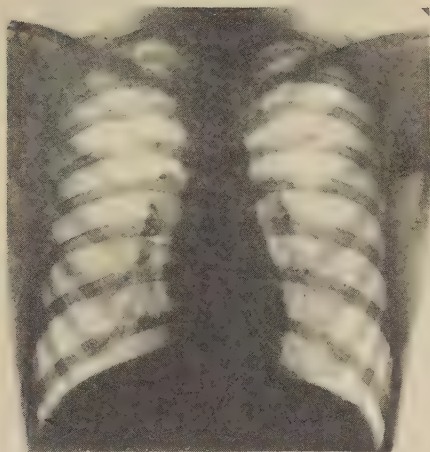


Fig. 1. Radiographie thoracique du patient No.1 avant les symptômes d'intolérance médicamenteuse. Le coeur est d'aspect normal. (Diamètre transverse: 9,5 cm).

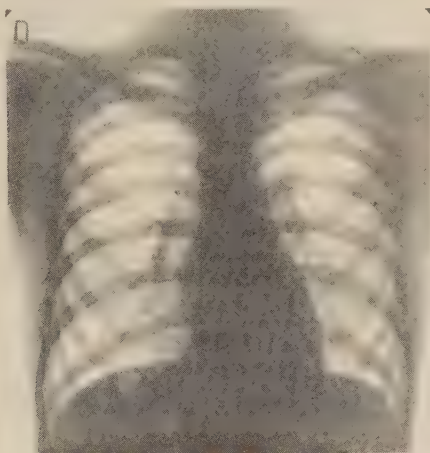


Fig. 2. Radiographie thoracique du même patient 2 semaines après le début des manifestations allergiques. La silhouette cardiaque est nettement augmentée par rapport à la figure précédente. (Diamètre transverse: 11,5 cm).

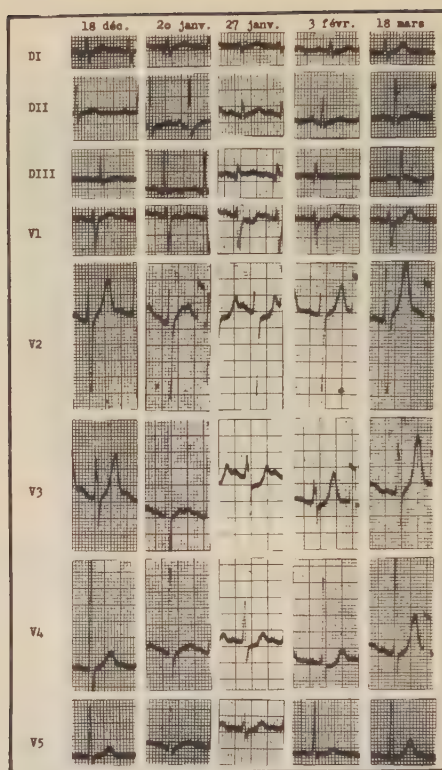


Fig. 3. Electrocardiogramme de l'observation No. 1.

- 18 déc. : tracé normal.
 20 janv. : réaction allergique; affaïssement des ondes T dans les précordiales.
 27 janv. : avant la Cortisone; diminution du voltage, sous-dénivellation de ST de V_2 à V_4 .
 3 févr. : après Cortisone; nette amélioration.
 18 mars : tracé normal.

En résumé. Chez une jeune femme de 27 ans, une violente réaction sérique s'accompagne d'un état de choc sévère, d'une importante dilatation cardiaque, d'altérations électrocardiographiques, d'une stase pulmonaire et d'un épanchement pleural à éosinophiles.

Cas No. 3 - Monsieur A.D., 58 ans, manoeuvre, entre à la Clinique thérapeutique pour une pneumonie franche du lobe supérieur droit. Sous l'action de l'Elkosine, administrée à raison de 6 g par jour, la température s'abaisse en 48 heures tandis que s'amendent les phénomènes pulmonaires. Mais au quatrième jour du traitement, on assiste à une nouvelle ascension thermique, accompagnée d'une éruption scarlatiniforme. L'électrocardiogramme, strictement normal auparavant, montre des ondes T plates en D I et négatives en V₃ et V₄. On n'observe aucune anomalie clinique ni radiologique du coeur. La fièvre, l'éruption et les altérations du tracé électrique devaient disparaître moins d'une semaine après l'arrêt de la sulfamidothérapie.

En résumé. Il s'agit d'une myocardite par intolérance aux sulfamidés sans autre expression que des anomalies électrocardiographiques.

Cas No. 4 - Monsieur R.D., 44 ans, chauffeur de camions, qui s'était toujours bien porté jusque là, fut opéré au début de l'année 1950 d'une hernie inguinale gauche. A cause de fistules récidivantes et autres complications opératoires, ce malade fut réopéré plusieurs fois (avec création d'anus artificiel), fermeture et recréation d'anus contre-nature). A la suite d'une de ces interventions, il reçut le 1er mai 1951 une transfusion de sang. Par erreur, le sang qu'on lui administra était du sang A au lieu de sang O correspondant à son groupe. Fort heureusement, il n'y eut pas de complications rénales graves et il fut rapidement en état de se lever. Mais, trois semaines plus tard, il présentait une tachycardie entre 110 et 120 et une température subfébrile. Il s'ajoute bientôt des douleurs précordiales sans irradia-

tion, une hypotension à 8/5 cm Hg et des signes d'insuffisance cardiaque. A l'auscultation, on entend un rythme pendulaire (foetal), puis un bruit de galop.

La formule sanguine montre une leucocytose à 13.380 avec polynucléaires à 47%, lymphocytes à 39%, monocytes à 12,5% et éosinophiles à 0,5%. L'hémoglobine était à 75% et la vitesse de sédimentation à 40/70 en une et deux heures.

L'électrocardiogramme enregistré le 5 juin montre un bas voltage partout, onde P mal dessinée, T aplatie en D_I, inexistante en D_{II} et négative en D_{III}. V₂ et V₄ montrent une onde T étalée et quelquefois bifide. Pas de signe d'infarctus.

Quelques jours plus tard, une radioscopie a montré la silhouette cardiaque légèrement élargie à gauche et à droite et les deux coupes diaphragmatiques élevées des deux côtés (qui est attribuée par un médecin aux pansements abdominaux que le malade portait à ce moment-là).

A la suite d'un traitement approprié (Digilanide, Strophantine, Gynergène et Plasma) son état général s'améliora peu à peu.

L'électrocardiogramme fait le 26 septembre montre un voltage nettement amélioré par rapport au premier. L'onde T est à nouveau positive en D_I et D_{II}, V₄ et V₆, toujours négative en D_{III}. Le rythme est à 82-90^I par minute.

Le malade est revu par le médecin le 15 mars 1952. Il ne montre plus de troubles cardiaques, sauf pour une légère dyspnée à l'effort. Le pouls est à 80, régulier, la pression mesure 12,5/7,5 cm. Hg.

L'électrocardiogramme fait le 13 mars est tout à fait physiologique, sauf pour des extrasystoles polymorphes en D_{III}, constatées pour la première fois. L'onde T s'est normalisée dans toutes les dérivations; elle reste toujours négative en D_{III}. Le malade se porte bien.

En résumé, il s'agit d'un homme de 44 ans n'ayant jamais souffert auparavant de troubles cardiaques et qui, trois semaines après un choc hémolytique (dû à une erreur de groupe sanguin), présente des signes de myocardite.

A propos de cette observation, Mühlethaler (84) a démontré expérimentalement que des protéines libérées au cours de l'hémolyse des globules rouges constituent la cause des myocardites "transfusionnelles".

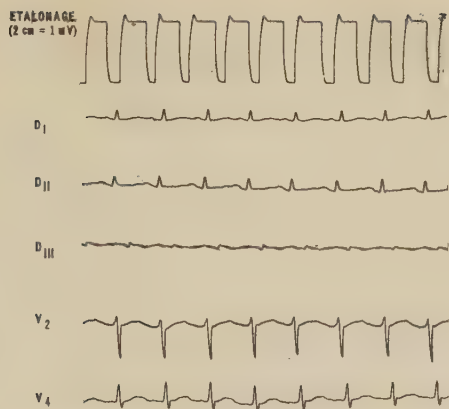


Fig. 4. Electrocardiogramme de l'observation No. 4, le 5 juin 1951 - soit 5 semaines après une transfusion sanguine du groupe hétérogène.

Bas voltage; onde P mal dessinée. T aplatie en D_I , inexistante en D_{II} et négative en D_{III} , bas-volté en V_2 et V_4 , fréquence: 110/min.



Fig. 5. Radioscopie de patient No.4 après le début des manifestations cardiaques. La silhouette du coeur est élargie à gauche et à droite. Les 2 coupes diaphragmatiques sont élevées des deux côtés.

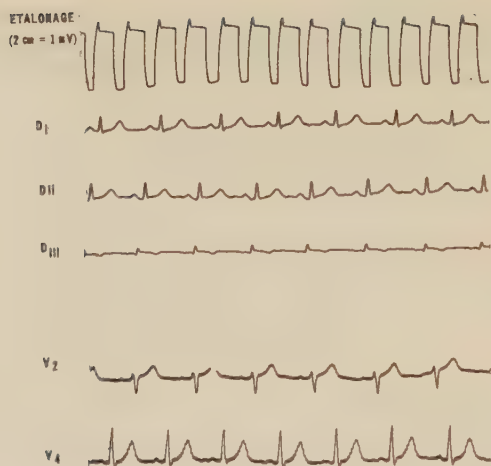


Fig. 6. Electrocardiogramme du patient No. 4. le 26 sept.1951
Le voltage est nettement amélioré par rapport au premier électrocardiogramme.

L'onde T est à nouveau positive en D_I, D_{II}, V₄ et V₆;
toujours négative en D_{III}.
Fréquence: 82/min.

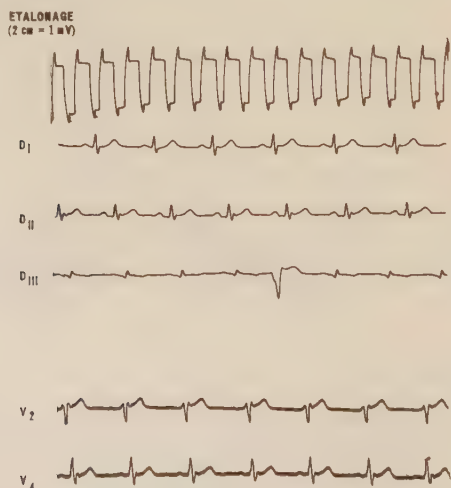


Fig. 7. Electrocardiogramme du même patient le 15 mars 1952.
Tracé normal en dehors d'extrasystoles polymorphes
en D_{III}. Fréquence: 80/min.

DISCUSSION

INCIDENCES CLINIQUES

De tels accidents, qui ne sont pas exceptionnels, peuvent résulter d'une sensibilisation à quantité de substances. C'est ainsi que French (39) rapporte 76 observations de myocardites mortelles survenues après l'administration de sulfamidés pour des affections souvent bénignes, telles qu'une pharyngite ou une blennorragie. Des constatations analogues ont été faites par Lederer & Rosenblatt (61), Goodman (43), Flynn (36), Lilienfeld (65), Feinberg (32), Van Rijssel & Myer (96), Moritz (83), Lichtenstein & Fox (63), ainsi que Thompson & Zeek (114). Particulièrement saisissante est l'histoire de cet homme de 49 ans, en parfaite santé jusqu'alors, qui devait décéder de myocardite allergique après avoir absorbé des sulfamidés pour se prémunir contre une blennorragie (Wells & Sax (122). En général, il s'agit de perturbations d'ordre allergique et non pas toxique, car French les a pu voir apparaître après l'administration de moins de 10 grammes de sulfamidés.

Les accidents de sensibilisation aux antibiotiques peuvent également accompagner une myocardite, qu'il s'agisse de la Pénicilline (Felder (33), Berne (6), Pfister & Plice (91), Binder (11)), ou de l'Auréomycine (Fabre (29)). Ont également été incriminés l'aspirine (Bernheim), l'iode (Rich, Muller (85), le propyl-thiouracil (Mc Cormick (74), Gibon (42)) et l'arsenic sous diverses formes (araphenamine : Brown et Mc Namara (13); néosalvarsan: Sikl (106), Fingerland (34); arséniate de soude: Fabre (29)). Le vaccin anti-rabique a été aussi signalé (69). L'acide para-amino-salicylique à notre connaissance n'a pas encore été cité dans la littérature comme agent responsable d'une myocardite cliniquement bien définie (comme dans notre première observation), bien que le PAS d'après une enquête récente (89) ait la réputation d'être un allergène puissant qui agit au niveau de divers organes. Il est vrai que Meyler (79) a décrit un cas où des modifications de l'électrocardiogramme suggéraient une insuffisance coronaire à la suite d'un traitement au PAS, mais la description clinique qu'il en donne n'est en rien typique d'une myocardite. De même, le cas mortel apporté par Steininger, Klopfenstein et Woodruff (110) survenu après l'administration d'une dose de PAS de 5,5 grammes semble plutôt indiquer une insuffisance surrénalienne qu'autre chose.

On connaît enfin une série d'altérations myocardiques provoquées par la sensibilisation à des sérums thérapeutiques, antitétaniques, (Della Santa (23), Berthoud & Doret (9), Gulotta, Fox, (38),

Moritz (83), Mc Kinlay (76)), anti-scarlatineux (Eason & Carpenter) (25), anti-pneumococciques (Clark & Kaplan) (17), anti-diphtérique ou autre (Wadsworth) (119). D'ailleurs, dès ses premières descriptions de la maladie sérique, Von Pirquet avait été frappé par la tachycardie, l'hypotension artérielle et les extrasystoles qui accompagnent volontiers cette affection. Des in comptabilités de facteurs rhésus lors de transfusions (Rasch) (92), ou de groupes sanguins hétérogènes (Chanin & Khanin) (15) ont été également incriminées.

Outre les altérations du myocarde provoquées par les médicaments, on connaît des myocardites d'origine vraisemblablement allergiques chez les asthmatiques (Harkavy (49), Bahrmann (3), Chafee (14)), aussi en cas de tuberculose pulmonaire (Alphonse (1), Leitner, Fabre et Barazzzone). C'est également dans la sensibilisation à des protides hétérogènes, d'origine microbienne, qu'il faut chercher la cause de la myocardite scarlatineuse tardive (Steinmann (111), Saphir (100)), des réactions cardiaques accompagnant parfois les broncheectasies (Saphir) (100), les sinusites (Saphir) (100), les granulomes dentaires (Bickel, Skrzydlewsky) (107), les amygdalites (Scherf) (102), la blennorrhagie (Logue) (67), (Dittrick), l'urétrite de Reiter (Valle, Pasonen), les ulcères de jambes (Reinhard) (93) et des affections parasitaires telles que la trichinose (Solarz), ou la billharzose (Jaffe) (53). On a même incriminé la cachexie due au cancer (Jaffe) (54). Enfin, depuis les beaux travaux de Zinsser & Grinell (126), Swift, Derick & Hitchcock (113), Klinge (57), Gudzent (48), Rich (94), Rich & Gregory (95) et Mc Keown (75) et combien d'autres, il est universellement admis que la myocardite du rhumatisme articulaire aigu, de même que la pancardite, résultant d'une hypersensibilité à des toxines microbiennes ou à des protides endogènes modifiées par la présence de germes infectieux.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous allons examiner maintenant les symptômes de la myocardite allergique qui, dans la plupart des cas s'associent à d'autres manifestations allergiques, telle qu'une fièvre, de l'urticaire, un exanthème, des arthralgies ou, plus rarement, une hépatite (Felder (33), Lilienfeld (65), French), une pleurésie à éosinophiles (Zivitz (127), Harkavy, notre deuxième observation), un oedème de Quincke (Assmann (2)), et des crises convulsives (Assmann (2)). L'éosinophilie sanguine, souvent prononcée, est inconstante.

Les symptômes de la myocardite ne sont pas spécifiques et il n'est pas rare qu'ils soient très légers. Néanmoins, en nous fondant sur les critères de la "NOMENCLATURE AND CRITERIA for Diagnosis of Diseases of the Heart & Blood Vessels" (88) de la New York Heart Association, nous pouvons établir la classification suivante des éléments de diagnostic:

- Dilatation du coeur (Observations 1, 2 et 4)
- Modification des signes auscultatoires (Observation 1 et 4)
- Signes d'insuffisance cardiaque et collapsus circulatoire (Observations 1, 2 et 4)
- Modifications de l'électrocardiogramme:
 - a/ concernant le rythme
 - b/ concernant les déflexions des complexes auriculo-ventriculaires (Observations 1, 2, 3 et 4)
- Fièvre (Observations 1, 2, 3 et 4)
- Leucocytose (Observations 1, 2 et 4)
- Accélération de la vitesse de sédimentation (Observation 1 et 4)

Dilatation du coeur

A l'examen physique au lit d'un malade en pleine réaction allergique, la découverte d'un élargissement manifeste du coeur doit faire suspecter une myocardite diffuse. A l'écran radioscopique, on est frappé par la dilatation des deux ventricules qui se contractent mal. Cette modification peut être passagère, et même rétrocéder rapidement comme le montre notre deuxième observation ou, au contraire, persister et augmenter.

Modifications des signes auscultatoires

On entend très souvent un souffle systolique apical par dilatation, souvent associé à la décompensation cardiaque. On a décrit (16) des souffles diastoliques dans les régions aortique ou mitrale, mais ils sont rares. L'assourdissement et le dédoublement des bruits sont des trouvailles habituelles. Il n'est pas rare de percevoir un rythme de galop (Melli (78), Lilienfeld (65), Griffith (46), nos première et quatrième observations) ou encore un rythme pendulaire (foetal) (Observation 4). Dans beaucoup de cas, on ne décrit aucun changement auscultatoire quelconque.

Signes d'insuffisance cardiaque et collapse circulatoire

La dyspnée et l'orthopnée manquent rarement, parfois accompagnées de cyanose et de toux. Il y a engorgement des veines du cou. La nausée, les vomissements, l'oligurie, l'albuminurie, la cylindrurie, l'épanchement pleural et d'une façon plus exceptionnelle les oedèmes, l'ascite et l'hépatomégalie viennent compléter le tableau de la grande asystolie congestive.

Il arrive aussi que les patients se plaignent de vagues douleurs au niveau de la région pré-cordiale. Quelques observations font état de douleurs angineuses (Zivitz (127), Assmann (2)).

Reflet d'un état de choc parfois sévère, le pouls est filant avec, quelquefois, un pulsus alternans. La pression artérielle demeure basse avec une différentielle écrasée. Ce collapsus périphérique explique la mort subite de quelques patients.

La thrombose intracardiaque suivie d'embolies, notée dans quelques cas, peut être également rendue responsable de ces brusques décès. Le facteur circulatoire, de même que l'hypercoagulabilité sanguine, dont Forman, ainsi que More et Waugh (82) ont souligné la fréquence lors des phénomènes anaphylactiques, jouent certainement un rôle essentiel dans le mécanisme de tels accidents.

Modifications de l'électrocardiogramme

Les manifestations d'une myocardite aiguë précédant un épisode clinique grave, sont souvent si faibles que l'électrocardiogramme prend une importance diagnostique essentielle en mettant quelquefois en évidence les premiers éléments suspects d'une lésion.

a/ Concernant le rythme

Ces modifications comprennent la tachycardie sinusale, la tachycardie ventriculaire, le rythme nodal ou la tachycardie paroxystique (Bernstein (8) 7. On a rapporté des épisodes de flutter ou de fibrillation auriculaires (Zivitz (127)). On a également décrit des troubles de la conduction: retard auriculo-ventriculaire (Bernstein (8), Kraemer), périodes de Wenckebach (Steinmann (111)), dissociation auriculo-ventriculaire complète (De Lavergne (60), Lilienfeld (65)), ou un allongement de la systole électrique (Griffith (46) et notre première observation).

La souffrance du myocarde, traduite par une hyperexcitabilité due aux troubles de la perméabilité capillaire (un véritable "urticaire du myocarde") a été remarquée déjà depuis Laubry et Mussio-Fournier (59), qui ont été les premiers à décrire chez certains sujets des alternances d'asthme ou de rhume des foins et de tachycardie paroxystique. A leur suite Luria et Wilensky (68), Weill (120), Urbach (116), Harkavy (50), Wittgenstein (125), puis Davison, Thoroughman et Bowcock (22), Vastesaege, Merlen & Hustin (117), ont rapporté une série d'observations où l'on voit des paroxysmes tachycardiques éclater régulièrement après l'ingestion de mets mal tolérés et disparaître dès la suppression de l'allergène.

b/ Concernant les déflexions des complexes auriculo-ventriculaires

On a remarqué des ondes P exagérées ou pointues ou encore biphasiques par dépression de l'onde T auriculaire (Tp).

Parmi les changements de formes du complexe QRS parfois observés, citons les blocs de branche gauche ou droit, et des crochetages de l'onde R, en l'absence de bloc. Le voltage du complexe ventriculaire est souvent diminué, spécialement en cas de décompensation cardiaque progressive.

Les modifications du segment ST ne sont jamais prononcées, mais on a relevé des élévations ou des dépressions anormales.

Les anomalies les plus communes de l'électrocardiogramme rencontrées dans la myocardite sont celles de l'onde T. Selon la direction du gradient de repolarisation altérée, T présentera une dépression ou une inversion en D_I, un abaissement ou une inexistance, ou une inversion en D_{II} et D_{III}, et une inversion dans certaines dérivations précordiales.

En général, les anomalies décrites ci-dessus évoluent pendant une période variant de quelques jours à quelques mois et sont suscepti-

Modifications des signes auscultatoires

On entend très souvent un souffle systolique apical par dilatation, souvent associé à la décompensation cardiaque. On a décrit (16) des souffles diastoliques dans les régions aortique ou mitrale, mais ils sont rares. L'assourdissement et le dédoublement des bruits sont des trouvailles habituelles. Il n'est pas rare de percevoir un rythme de galop (Melli (78), Lilienfeld (65), Griffith (46), nos première et quatrième observations) ou encore un rythme pendulaire (foetal) (Observation 4). Dans beaucoup de cas, on ne décrit aucun changement auscultatoire quelconque.

Signes d'insuffisance cardiaque et collapse circulatoire

La dyspnée et l'orthopnée manquent rarement, parfois accompagnées de cyanose et de toux. Il y a engorgement des veines du cou. La nausée, les vomissements, l'oligurie, l'albuminurie, la cylindrurie, l'épanchement pleural et d'une façon plus exceptionnelle les oedèmes, l'ascite et l'hépatomégalie viennent compléter le tableau de la grande asystolie congestive.

Il arrive aussi que les patients se plaignent de vagues douleurs au niveau de la région pré-cordiale. Quelques observations font état de douleurs angineuses (Zivitz (127), Assmann (2)).

Reflet d'un état de choc parfois sévère, le pouls est filant avec, quelquefois, un pulsus alternans. La pression artérielle demeure basse avec une différentielle écrasée. Ce collapsus périphérique explique la mort subite de quelques patients.

La thrombose intracardiaque suivie d'embolies, notée dans quelques cas, peut être également rendue responsable de ces brusques décès. Le facteur circulatoire, de même que l'hypercoagulabilité sanguine, dont Forman, ainsi que More et Waugh (82) ont souligné la fréquence lors des phénomènes anaphylactiques, jouent certainement un rôle essentiel dans le mécanisme de tels accidents.

Modifications de l'électrocardiogramme

Les manifestations d'une myocardite aiguë précédant un épisode clinique grave, sont souvent si faibles que l'électrocardiogramme prend une importance diagnostique essentielle en mettant quelquefois en évidence les premiers éléments suspects d'une lésion.

a/ Concernant le rythme

Ces modifications comprennent la tachycardie sinusale, la tachycardie ventriculaire, le rythme nodal ou la tachycardie paroxystique (Bernstein (8) 7. On a rapporté des épisodes de flutter ou de fibrillation auriculaires (Zivitz (127)). On a également décrit des troubles de la conduction: retard auriculo-ventriculaire (Bernstein (8), Kraemer), périodes de Wenckebach (Steinmann (111)), dissociation auriculo-ventriculaire complète (De Lavergne (60), Lilienfeld (65)), ou un allongement de la systole électrique (Griffith (46) et notre première observation).

La souffrance du myocarde, traduite par une hyperexcitabilité due aux troubles de la perméabilité capillaire (un véritable "urticaire du myocarde") a été remarquée déjà depuis Laubry et Mussio-Fournier (59), qui ont été les premiers à décrire chez certains sujets des alternances d'asthme ou de rhume des foins et de tachycardie paroxystique. A leur suite Luria et Wilensky (68), Weill (120), Urbach (116), Harkavy (50), Wittgenstein (125), puis Davison, Thoroughman et Bowcock (22), Vastesaege, Merlen & Hustin (117), ont rapporté une série d'observations où l'on voit des paroxysmes tachycardiques éclater régulièrement après l'ingestion de mets mal tolérés et disparaître dès la suppression de l'allergène.

b/ Concernant les déflexions des complexes auriculo-ventriculaires

On a remarqué des ondes P exagérées ou pointues ou encore biphasiques par dépression de l'onde T auriculaire (Tp).

Parmi les changements de formes du complexe QRS parfois observés, citons les blocs de branche gauche ou droit, et des crochetages de l'onde R, en l'absence de bloc. Le voltage du complexe ventriculaire est souvent diminué, spécialement en cas de décompensation cardiaque progressive.

Les modifications du segment ST ne sont jamais prononcées, mais on a relevé des élévations ou des dépressions anormales.

Les anomalies les plus communes de l'électrocardiogramme rencontrées dans la myocardite sont celles de l'onde T. Selon la direction du gradient de repolarisation altérée, T présentera une dépression ou une inversion en D_I , un abaissement ou une inexistence, ou une inversion en D_{II} et D_{III} , et une inversion dans certaines dérivations précordiales.

En général, les anomalies décrites ci-dessus évoluent pendant une période variant de quelques jours à quelques mois et sont suscepti-

bles d'être modifiées par le traitement ou de façon spontanée.

Signalons que dans des cas exceptionnels, ces changements de l'électrocardiogramme ont pu être absents alors même qu'existait une myocardite cliniquement établie (16).

L'enregistrement systématique de l'électrocardiogramme au cours de réactions allergiques a permis à Fabre (29) de constater que la souffrance du myocarde se manifeste dans plus de la moitié des cas. Parmi 52 sujets atteints d'urticaire ou d'autres réactions cutanées d'origine médicamenteuse, il constate 28 fois des modifications du tracé portant sur la conduction auriculo-ventriculaire, le complexe QRS ou, plus souvent sur la phase terminale. Neuf fois l'électrocardiogramme montre de façon transitoire des altérations franchement pathologiques: T isoélectrique ou inversée en D_I , D_{II} ou V_3 à V_6 dans huit cas; voltage de QRS inférieur à 1,5 mV pour les trois dérivations standards dans trois cas; dénivellation de ST supérieure à 2mm. dans deux cas; temps PQ de 0,25 sec. dans un cas. Chez 19 autres malades, il existait un net affaissement des ondes T d'au moins 50% par rapport aux tracés antérieurs ou ultérieurs. Toutes ces modifications disparaissaient sans laisser de traces en même temps que les autres phénomènes allergiques.

Des constatations analogues ont été rapportées par Frouchtman (41) dans neuf cas d'urticaire. Dans l'asthme bronchite, Harkavy et Romanoff (51) observent 20 fois sur 50 des troubles électriques contemporains à la crise. Toutefois, dans cette dernière éventualité, des perturbations mécaniques se superposent aux phénomènes allergiques.

Fièvre - Leucocytose - Augmentation de la vitesse de sédimentation

Ces signes n'ont rien de spécifique et manquent parfois.

La fièvre, si elle est présente est modérée et dépasse rarement 39,5°. Elle peut être continue ou intermittente.

La leucocytose irrégulièrement élevée - très prononcée dans notre observation No 1 - peut s'accompagner d'une augmentation relative des cellules polynucléaires (exceptionnellement des lymphocytes). L'éosinophilie est inconstante. On a aussi décrit une leucopénie.

L'augmentation de la vitesse de sédimentation a tendance à persister aussi longtemps que dure le processus inflammatoire.

C'est en général un signe plus valable que les précédents pour déterminer la date où le patient pourra quitter le lit.

* * *

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Les symptômes cliniques ne reflètent pas toujours la gravité de la lésion du myocarde. Donc, le pronostic doit toujours être réservé. Des altérations fugaces de l'électrocardiogramme à la grande défaillance cardiaque mortelle, la myocardite allergique connaît une infinité de formes évolutives. Sa durée peut aller de moins d'un jour, avec guérison complète ou évolution fatale, à quelques mois avec, parfois, chronicité et succession de rechutes.

Les complications qui assombrissent le plus le pronostic sont les phénomènes thrombo-emboliques, les sérieux troubles de conduction et la décompensation cardiaque rapide et progressive. Parfois, la mort est soudaine et inattendue. Chez un malade de Wells, l'exitus survint 5 heures après l'apparition des premiers symptômes. C'est dire combien il sied d'être réservé dans le pronostic de cette affection, dont nous avons relevé dans la littérature plus de 100 cas fatals.

* * *

ANATOMO-PATHOLOGIE ET EXPERIMENTATION

Avec quelques discrètes variantes, les descriptions anatomiques de la myocardite allergique sont toutes superposables. Le coeur est flasque, d'un brun grisâtre, plus dilaté qu'hypertrophié. Au microscope, on observe une infiltration interstitielle diffuse ou ramassée en foyers, formée d'éléments panachés, parmi lesquels prédominent des polynucléaires neutrophiles - ou parfois éosinophiles (Sikl (106), Steiner (109), Stoeckenius (112)) - voisinant avec des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes. Selon French & Weller (40), l'histiocyte éosinophile constituerait l'élément caractéristique de la myocardite aux sulfamidés. En revanche, on ne rencontre jamais de nodules d'Aschoff. Dissociées par l'infiltration et l'œdème, les fibres musculaires montrent une irrégularité de leur striation et des zones de dégénérescence graisseuse ou de nécrose.

Les vaisseaux capillaires et les artérioles sont le siège d'un œdème de leur endothélium et, souvent, d'une nécrose fibrinoïde de leur revêtement collagène. Chez l'homme, on ne retrouve guère les thromboses coronariennes qu'ont provoquées expérimentalement Endicott, Kornberg & Daft (27) en administrant des sulfamidés au rat. Parfois, l'infiltration cellulaire se fait plus dense au niveau des adventices artériels, formant ainsi de véritables manchons périvasculaires analogues à ceux de la périartérite noueuse. Nombre d'auteurs estiment d'ailleurs que la maladie de Kussmaul et Meier trouve le plus souvent son origine dans une réaction allergique (Gruber (47), Rich (94), (Har-kavy)).

Accessoirement, on peut observer des suffusions sanguines sous l'épicarde ou l'endocarde (Berne (6), French (39)) et, dans les cas d'évolution prolongée, des cicatrices fibreuses ou des calcifications (French (39)).

Ces lésions ont été reproduites très fidèlement chez l'animal par l'injection répétée de substances de toutes natures, qu'il s'agisse de sulfamidés (Rich (94), Hopps (52), Berner (7)), de serum hétérogène (Klinge (56), Vaubel (118), Rich & Gregory (95)), de tuberculine (Masugi (72)), de toxine streptococcique (Criepe & Meyer (21)), de streptocoques vivants (Murphy & Swift (86)) ou de colibacilles (Masugi & Isibasi (71)). Ainsi, en sensibilisant des lapins au serum de cheval, Bickel, Fabre et Blanc (10) ont provoqué dans tous les cas des lésions artérielles, interstitielles ou musculaires, rigoureusement identiques à celles que nous venons de décrire. Ces derniers auteurs ont montré également (10) chez les mêmes lapins des altérations électrocardiographiques semblables à ce que nous avons rencontré chez nos patients.

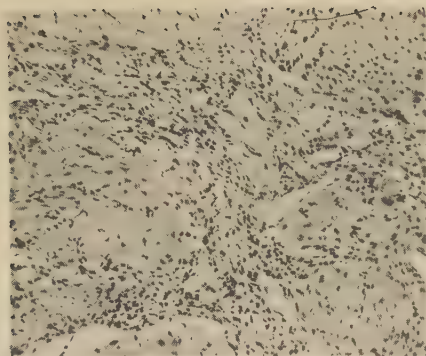


Fig. 8. Myocardite allergique
(Ventricule gauche de lapin):
Nécroses des fibres musculaires et prolifération
interstitielle (D'après Fabre et Blanc).

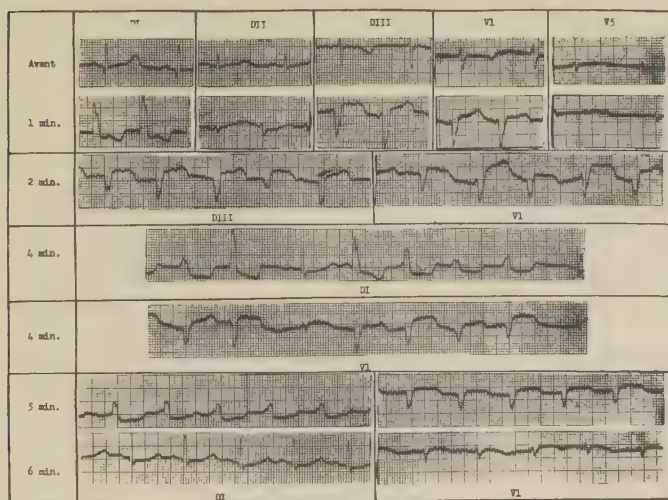


Fig. 9. Choc sérique chez le lapin avant et 1, 2, 4, 5 et 6 minutes
après l'injection déclenchante du serum hétérogène, dispari-
tion ou modifications des ondes auriculaires, anomalies de
QRS, ST, T et extrasystoles.
Ventriculaires polymorphes.
(D'après Bickel, Fabre et Blanc).

Mikulicich (80) a également étudié systématiquement les modifications électrocardiographiques au cours des réactions allergiques chez les lapins. Ses tracés sont assez superposables à ceux que nous avons vus dans les myocardites allergiques humaines rapportées par la littérature.

* * *

TRAITEMENT

La détection, puis la suppression de l'allergène, ou les cures de désensibilisation constituent les mesures les plus rationnelles contre la légère souffrance ou hyperexcitabilité du myocarde. Dans les myocardites allergiques sévères, par contre, le processus se poursuit alors même qu'on n'administre plus le médicament ou autre allergène incriminé. Il faudra donc recourir à une thérapeutique active d'autant plus que, nous l'avons vu, le pronostic de tels accidents est toujours réservé.

Les recherches expérimentales de Roberts, Crockett et Laipply (97), comme l'expérience clinique démontrent que les dérivés salicylés demeurent sans action contre la myocardite allergique. En revanche, la colchicine (Mugler, Forman (37)), et surtout les antihistaminiques (Clampit (18), Kyser (58), Criepe (20), Fabre et Berger (30)), semblent diminuer l'intensité des lésions cardiaques chez les animaux sensibilisés, au sérum de cheval. Dans quatre cas de myocardite allergique, Moritz (83) note une rapide amélioration sous l'effet de la pyribenzamine. De même l'heureuse influence des anti-histaminiques a été signalée par Bernheim en cas de tachycardie paroxystique et par Steinmann (111) dans la myocardite tardive de la scarlatine (Antistine). Les recherches expérimentales de Fabre & Berger ont également mis en évidence une certaine action protectrice de la Butazolidine. Mais ce sont la Cortisone, la Prednisone et l'ACTH qui constituent la thérapeutique du choix dans les réactions sévères. En inhibant les phénomènes inflammatoires, ces hormones permettent, en effet, de voir s'amender sans retard des phénomènes cardiaques souvent alarmants. Ainsi, chez notre premier malade, l'administration de 800 mg. de cortisone en 8 jours entraîna une nette amélioration de la myocardite en même temps que les autres troubles allergiques. Les travaux expérimentaux de Bennet, Berthrong et Rich (5) et de Fabre et Blanc (31) témoignent en faveur de ces résultats.

C'est une voie thérapeutique toute nouvelle que nous apporte Gorelik (45) dans une étude portant sur 5 cas de maladies cardiaques accompagnées d'allergie. L'auteur de la cardio-péricardiomyopexie a obtenu un soulagement spectaculaire des divers symptômes allergiques (comme l'urticaire, la prurite, l'asthme, la migraine, etc.) chez ces cinq cardiaques ayant subi l'opération en question. Ces patients qui, avant cette intervention, s'étaient montrés résistants à toutes les formes de traitement anti-allergiques ont vu s'amender leurs troubles soit par l'opération seule, soit par l'administration d'un nouveau traitement anti-allergique. Il se peut donc que le myocarde soit un élément important dans l'étiopathogénèse des réactions allergiques. En effet, la revascularisation du myocarde, apportée par l'intervention chirurgicale pourrait réduire ou prévenir les réactions apparues dans les différents organes de choc et éventuellement dans le myocarde lui-même. On comprend tout l'intérêt que pourrait avoir cette idée dans le domaine de l'allergie et de son traitement.

Quelle que soit la thérapeutique, on recommandera le repos au lit et on prendra diverses mesures pour soutenir le cœur du patient, et ceci jusqu'à ce que les symptômes cliniques et les électrocardiogrammes indiquent un apaisement des processus inflammatoires. Des sédatifs pour l'insomnie, de l'oxygène, ainsi qu'une digitalisation prudente et des diurétiques pour l'insuffisance cardiaque, des analeptiques comme la Coramine ou la Caféine, du plasma ou du sang en injections intra-veineuses voir la Noradrénaline en cas de collapse périphérique, bref un traitement classique de l'insuffisance cardiaque est indiqué dans les formes graves et progressives. Pour prévenir l'apparition, d'ailleurs fréquente, d'accidents thrombo-emboliques, on recourra aux anticoagulants.

Ce n'est que peu à peu que le patient pourra reprendre une activité normale selon l'évolution des signes cliniques et les résultats de la vitesse de sédimentation.

* * *

RESUME et CONCLUSIONS

Nous avons réuni quatre cas de myocardite allergique, dont les causes étaient différentes. L'une suivait l'administration de PAS et Phénergan, l'autre une injection sérique. La troisième est survenue après sulfamido-thérapie et la dernière après la transfusion d'un sang incompatible. Nous avons relevé que la myocardite allergique connaît une fréquence moins exceptionnelle qu'on le croyait et que ses agents étiologiques étaient multiples. Nous avons passé en revue les différents symptômes cliniques et signes fournis par le laboratoire. Nous avons suivi son évolution, son pronostic et discuté son traitement. Ces renseignements, nous les avons pris dans nos observations, de même que dans divers cas décrits par la littérature. D'autre part, nous avons mis en relation les aspects cliniques de la maladie avec son image anatomo-pathologique et avec les données expérimentales.

En effet, dans tous ces cas que nous avons rapportés, le coeur ne renferme aucun micro-organisme. L'hypothèse d'une action toxique exercée sur le myocarde par les produits microbiens ou la désintégration tissulaire n'est guère satisfaisante, car il n'existe aucun rapport entre l'importance de la quantité de substance incriminée ou de foyer infectieux primitif et celle des répercussions cardiaques. D'énormes doses de médicaments (ou suppurations) peuvent laisser le coeur indemne, alors qu'un petit dosage ou un minuscule granulome, déclenchent parfois une myocardite sévère. D'ailleurs l'existence d'autres manifestations allergiques (par exemple l'urticaire, l'oedème de Quincke, la migraine, l'érythème prurigineux, le rhume des foins), leurs alternances possibles avec des troubles cardiaques, les perturbations neuro-endocriniennes qui sont très fréquentes chez les allergiques en général, offrent un élément de forte présomption pour l'origine allergique de ces myocardiopathies. En plus, la découverte de l'allergène par la pratique des tests cutanés ou des tests d'ingestions, la disparition des manifestations cardiaques avec la suppression de l'allergène, leur réapparition quand le sujet est soumis à son action, l'existence parfois, d'une éosinophilie sanguine parlent tous en faveur d'un mécanisme allergique. La guérison des troubles, soit par la suppression de l'allergène, soit par la désensibilisation spécifique, soit par les antihistaminiques de synthèse, soit par une thérapeutique hormonale corticostéroïdienne agissant sur les mécanismes généraux de l'allergie plaident également pour ce point de vue.

Enfin, seule l'hypothèse d'un processus allergique

permet de comprendre pourquoi le myocarde réagit par les mêmes altérations histologiques à des agents aussi dissemblables que les sulfamidés, la pénicilline, le sérum, la tuberculine ou des toxines microbiennes.

* * *

B I B L I O G R A P H I E

1. ALPHONSE, P. Myocardite et tuberculose. Thèse de Genève 1947.
2. ASSMANN, H. Myocardite avec oedème de Quincke et crises convulsives. Dtsche med. Wchnschr. 63, 921-927, 11 juin 1937.
3. BAHRMANN, E. Über ein gleichzeitiges Vorkommen von Asthma bronchiale mit rheumatischer eosinophiler Gefässentzündung. Virchows Arch. f. Path. Anat. 296:277, 1935.
4. BARTSCHI, W. Die Reaktion der Coronarterie auf Histamine. Arch. f. ges. Physiol. 238, 606-614, 1937.
5. BENNET, I.L. jr., BERTHRONG, M., et RICH, A.R. A further study of the effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) upon the experimental cardio-vascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 197-209, mai 1951.
6. BERNE, R.M. An unusual sensitivity reaction to penicillin. New England J. Med. 242, 814-817, 25 mai 1950.
7. BERNER, A. Lésions histologiques par administration de sulfamidés. Myocardites expérimentales. Praxis 35, 672-677, 10 pct. 1946.
8. BERNSTEIN, C. and KLOTZ, S.D. Allergy & the heart in clinical practice. Ann. Allergy 8, 336-344, mai 1950.
9. BERTHOUD, E. & DORET, J.P. Modifications électrocardiographiques consécutives à un choc sérique. Rev. Med. Suisse rom. 71, 801-804, 25 déc. 1951.
10. BICKEL, G., FABRE, J., & BLANC, W. Les cardiopathies allergiques. Arch. Mal. Coeur pg. 401-417, mai 1956.
11. BINDER, M.J., GUNDERSON, H.J., CANNON, J. & ROSOVE, L. Electrocardiographic changes associated with allergic penicillin reactions. Am. Heart J. 40, 940-944, déc. 1950.
12. BOAS, E.P. Some immediate causes of cardiac infarction. Am. Heart J. 23, 1-15, jan. 1942.

13. BROWN, C.E. & McNAMARA, D.H. Acute interstitial myocarditis following administration of arsphenamines. Arch. Dermat. 42, 312-321, août 1940.
14. CHAFEE, F.H., ROSS, J.R. & GUNN, E.M. Eosinophilia in fatal asthma; studies of bone marrow and myocardium. Ann. Int. Med. 17; 45, 1942.
15. CHANIN & KHANIN. Med. z. Nauk. URSS 10: 115, 1940. (cités par Lepeschkin).
16. de la CHAPELLE, C. & KOSSMANN, C. "Myocarditis", in Circulation 1954 10/5 (747-765).
17. CLARKE, E. & KAPLAN, B.I. Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated, with serum disease in man. Arch. Path. 24, 458-475, oct. 1937.
18. CLAMPIT, J. Chemotherapy of allergic arteritis in the rabbit. Fed. Proc. 9, 263-264, mars 1950.
19. CONTI, P. Atti. Soc. Lombarda Sci. med. 18, 121-124, 1929.
20. CRIEP, L.H. & RIHEY, W.K. Electrocardiographic studies of the effect of histamine on the cardiac mechanism. Am. Heart J. 41, 423-436, mars 1954.
21. CRIEP, L.H. & MEYER, L.D. Experimental collagen disease from hypersensitization to streptococci. J. Allergy 20, 243-254, juillet 1949.
22. DAVISON, H.M., THOROUGHMAN, J.C. & BOWCOCK, H. Cardiovascular allergy. South med. J. 36, 560-566, août 1943.
23. DELLA SANTA, R. Maladie sérique grave. Rev. Med. Suisse rom. 67, 480, juillet 1947.
24. DONZELOT, E., CASTEL, Y. & HUSSON, R. Pericardites aiguës d'origine indéterminée. Sem. Hôp. de Paris, 28, 1386-1394, 2 mai 1952.
25. EASON, J. & CARPENTER, G. Treatment of acute rheumatic polyarthrititis with concentrated antiscarlatinal serum. Quart. J. Med. 30, 93-117, avril 1937.
26. EISELBERG, K.P. Angor allergique disparaissant par suppression de l'allergène (aliment). Klin. Wchnschr. 13, 619-622, 28 avril 1934.

27. ENDICOTT, K.L., KORNBERG, A. & DAFT, F.S. Lesions in cats given sulphathiazole, sulphadiazine, sulfanilamide, sulfamerine, sulfapyridine, or acetyl-sulfadiazine in purified diets. Publ. Health. Rep. 59, 49-54, jan. 1944.
28. EWERT, B. & KALLOS, P. Elektrokardiographische Untersuchungen im experimentell herbergerufenen Asthma Anfall d. Meerschweinchen. Cardiologia 2, 147-169, mai 1938.
29. FABRE, J. Communications personnelles.
30. FABRE, J. & BERGER, A. L'influence sur la myocardite allergique expérimentale de la phénylbutazone, de la cortisone et d'un anti-histaminique. Sem. Hôp. Paris, 31ème année, 2, 87-93, 6 janvier 1955.
31. FABRE, J. & BLANC, W. L'influence de la cortisone sur la myocardite allergique expérimentale. Helvetica Medica Acta 21, 88-98, mars 1954.
32. FEINBERG, S.M. Allergy in practice. The Year Book Publisher, edit. Chicago, 1944.
33. FELDER, S.L. & FELDER, L. Unusual reaction to penicillin. J.A.M.A. 143, 361-362, 27 mai 1950.
34. FINGERLAND, A. Neosalvarsan... Casop. lek. Cesk. 78, 289-293, mars 1939.
35. FLANDIN, RABEAU & UKRAINECZYK. Intolérance à certains anesthésiques synthétiques et à l'aniline. Reactions de groupe. Bull. Soc. Fr. Dermat. 43, 1638-1641, 12 nov. 1936.
36. FLYNN, J.E. Hypersensitivity and other toxic reactions to sulfonamides. J. Iowa Med. Soc. 35, 185-189, mai 1945.
37. FORMAN, C., SEIFTER, J. & EHRICH, W.E. Effects of salicylates and other drugs on experimental serum disease. J. Allergy 20, 273-285, juillet 1949.
38. FOX, T.T. & MESSELOFF, C.R. Electrocardiographic changes in case of serum sickness due to tetanus anti-toxin. New York State J. Med. 42, 152-154, 15 janv. 1942.

39. FRENCH, A.J. Hypersensitivity in the pathogenesis of the histo-pathologic changes associated with sulfonamide chemotherapy. *Am. J. Path.* 22, 679-701, juillet 1946.
40. FRENCH, A.J. & WELLER, C.V. Interstitial myocarditis following clinical and experimental use of sulfonamide drugs. *Am. Path.* 18, 109-121, janv. 1942.
41. FROUCHTMAN, R. Manifestations électrocardiographiques et action des anti-histaminiques au cours des crises d'urticaire. *Acta Allergica*, 3, 313-318, 1950.
42. GIBSON, P.C. & QUINLAN, J.T. Periarteritis nodosa in thiourea therapy. *Lancet* 2, 108-110, 28 juillet 1945.
43. GOODMAN, M.J. Periarteritis nodosa with recovery. Report of an unusual case apparently due to sensitivity to sulfadiazine. *Ann. Int. Med.* 28, 181-187, Janv. 1948.
44. GORE, I. & SAPHIR, O. Myocarditis. A classification of 1402 cases. *Am. Heart. J.* 34, 827, 1947.
45. GORELIK, A.N. The relation of allergy to heart disease. Congress of Allergology, Florence, Italy, Sept. 1956.
46. GRIFFITH, G.C. & VURAL, I.L. Polyarteritis nodosa and allergy. *Circulation* 3, 481-491, avril 1951.
47. GRUBER, H. Periarteritis nodosa. *Virchows Arch.* 258, 441-501, 1925.
48. GUDZENT, F. Der Rheumatismus; klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Rheumaproblem. *Ztschr. f. klin. Med.* 125, 672, 1933.
49. HARKAVY, J. Vascular allergy. *J. Allergy* 14, 507, 1943.
50. HARKAVY, J. Cardiac arrhythmias with special reference to paroxysmal tachycardia, auricular flutter, and premature beats in constitutional allergic individuals. *J. of Mt. Sinai Hosp. ts.* p. 273, 1938.
51. HARKAVY, J. & ROMANOFF, A. Elective changes in bronchial asthma and their significance. *Am. Heart J.* 23, 692-714, mai 1942.

52. HOPPS, H.C. & WISSLER, R.W. Experimental production of generalized arteritis and periarteritis (periarteritis nodosa). *J. Lab. a Clin. Med.* 31, 939-957, sept. 1948.
53. JAFFE, R. Myocarditis chemica als selbshändiges Krankheitsbild. *Cardiologia* 10, 402-412, 1946.
54. JAFFE, R. Cité par Krebs: "Über allergische Myocarditis". *Deutsch. Gesund. Wes.* 1949, 4/3 (98-103).
55. KATZ, L.N., WEINSTEIN, W. & JOCHIM, K. Foreign species blood as a coronary vasoconstrictor. *Am. Heart J.* 15, 452-458, avril 1938.
56. KLINGE, F. Die Eiweisempfindlichkeit. *Beitr. z. path. Anat.* 83, 185-216, 1929.
57. KLINGE, P. Der Rheumatismus. *Ergeb. d. allg. Path.* 27, 1, 1933.
58. KYSER, F.A., MCKARTER, J.C. & STENGLE, J. The effect of anti-histamine drugs upon serum induced myocarditis in rabbits. *J. Lab. a Clin. Med.* 32, 379-386, avril 1947.
59. LAUBRY, C. & MUSSIO-FOURNIER, J.C. Asthme et tachycardie paroxysmique. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris*, 49, 404-409, 13 mars 1925.
60. de LAVERGNE, V., MOREL et JOCHUN. Syndrome de Stokes-Adams transitoire survenue en même temps que des accidents sériques à la convalescence d'un érysipèle de la face. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. de Paris* 51, 1314-1318, 4 août 1927.
61. LEDERER, M. & ROSENBLATT, P. Death during sulfathiazol therapy. Pathologic and clinical observations on 4 cases with autopsies. *J.A.M.A.* 119, 8-18, 2 mai 1942.
62. LENNOX, B. Acute parietal endocarditis in a case of status asthmaticus: a possible early stage of Loeffler's endocarditis parietalis fibroplastica with eosinophilia. *J. Path. a Bact.* 60, 621-631, août 1948.
63. LICHTENSTEIN, L. & FOX, L.J. Necrotizing arterial lesions resembling those of periarteritis nodosa and focal visceral necrosis following administration of

- sulfathiazole. Am. J. Path. 22, 665-677, juillet 1946.
64. LICHTWITZ, L. Die Arzneitherapie der Funktions-anomalien der glatten muskulatur. Klin. Wchnschr. 13, 619-622, 28 avril 1934.
65. LILIENFELD, A., HOCHSTEIN, E. & WEISS, W. Acute myocarditis with bundle branch block due to sulfonamide sensitivity. Circulation 1, 1060-1064, avril 1950.
66. LOCKHART, R.T. Toxic erythème TAB (intravenously). Coronary thrombosis and sudden death. Brit. J. Dermat. 51, 318-321, juillet 1939.
67. LOGUE, R.B. & HANSON, J.F. Heart block: a study of 100 cases with prolonged D-P interval. Am. J. M. Sc. 207, 867-872, 1944.
68. LURIA, R. & WILENSKY. Kann die paroxysmale Tachykardie als eine allergische Krankheit gelten ? Deutsche med. Wchnschr. 56, 1430-1433, 22 août 1930.
69. LYON, E. Myocardite allergique après vaccination antirabique. Cardiologia 1947, p. 183-194.
70. LUCHERINI, T. & PALA, A. Mio-endocardite esperimentale allergica... Rev. Rheumatisme 7, 340-346, 16 juill. 1949.
71. MASUGI, M. & ISIBASI, I. Über allergische Vorgänge bei allgemeininfektion von Standpunkt der experimentellen Forschung. Beitr. z. path. Anat. 96, 391-425, 1936.
72. MASUGI, M., MORASAWA, S. & YA-SHU. Über das Vorkommen von Aschoffschen Knötchen in Phthisikerherzen. Pathologisch und anatomisch Beiträge zur Frage des Zusammenhangs zwischen Tuberkulose und Rheumatismus. Virchows Arch. 299, 426-457, 1937.
73. MATHIEU, L., HADOT, S. & HADOT, E. Infarctus du myocarde et angor consécutifs à des accidents sérothérapiques. Arch. Mal. Coeur 40, 328-332, juillet 1947.
74. MCCORMICK, R.V. Periarteritis during Propylthiouracil therapy. J.A.M.A. 144, 1453-1453, déc. 1950.

75. MCKEOWN, E.F. Experimental serum carditis and its relationship to rheumatic fever. *J. Path. & Bact.* 59, 547-555, 1947.
76. MCKINLAY, C.A. Allergic Carditis, pericarditis and pleurisy. *J. Lancet* 68, 61-65, fév. 1948.
77. MCMANNUS, J.F. & LAWLOR, J.J. Myocardial infarction following administration of tetanus antitoxin. *New England J. of Med.* 242, 17-19, 5 janv. 1950.
78. MELLI, G. Klinische Beobachtung über das Asthma bronchiale. *Seuchenbekämpfung* 7, 177-180, 1930.
79. MEYLER, L. Veränderungen in het electrocardiogram by geneesmiddel-allergie. *Med. J. Geneesk.* 1954, 98, 764-767.
80. MIKULICICH, G. Electrocardiographic changes in experimental anaphylactic reactions. *J. Allergy* 22, 249-263, mai 1951.
81. MILNE, M.B. Unusual case of coronary thrombosis (caused by wasp sting). *Brit. M. J.* 1, 1123, 25 juin 1949.
82. MORE, R.H. & WAUGH, D. Diffuse glomerulonephritis produced in rabbits by massive injections of bovine serum gamma globulin. *J. Exper. Med.* 89, 541, 1949.
83. MORITZ, E. Die behandlung der allergischen serösen Myokarditis (Myokardose) mit antihistaminpräparaten. *Wien. med. Wchnschr.* 101, 791-792, oct. 1951.
84. MUEHLETHALER, M. Contribution à l'étude du choc hémolytique. Thèse de Genève 1954.
85. MULLER, C. Periarteritis nodosa. Asthma bronchiale. Iododerma tuberosum. *Acta Med. Scandinav.* 136, 378-387, févr. 1950.
86. MURPHY, G.E. & SWIFT, H.F. The induction of rheumatic-like cardiac lesions in rabbits by repeated focal infection with group A streptococci. *J. Exper. Med.* 91, 485-498, mai 1950.
87. NITTI, BOVET & DEPIERRE. Les phénomènes allergiques provoqués par certaines aminés aromatiques. *Rev. Immun.* 3-4 juillet 1937.

88. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels, ed. 5 N.Y. New York Heart Association 1953, pg. 65.
89. PAINE, D. Allergic reactions to para-amino-salicylic acid. Arch. Int. Med. déc. 1955, pg. 768-776.
90. PETERS, G.A. & HORTON, B.T. Continuous intravenous administration of histamine: effect on the electrocardiogram and serum potassium. Am. Heart J. 27, 845-857, juin 1944.
91. PFISTER, C.W. & PLICE, S.G. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. Am. Heart J. 40, 945-947, 1950.
92. RASCH, L.H. Myokarschäden nach Übertragung unverträglichen Blutes. Artz. Wehnschr. 1952, 7/49 (1156-1158).
93. REINHARD, W. Die isolierte diffuse interstitielle eosinophile Myokarditis. -Cardiologia 11, 219-232, 1946.
94. RICH, A.R. The role of hypersensitivity in periarteritis nodosa as indicated by 7 cases developing during serum sickness and sulfonamide therapy. Bull. Johns HOSP. 71, 123, 1942.

Additional evidence of the role of hypersensitivity in the etiology of periarteritis nodosa. Bull. Johns Hosp. 71, 375, 1942.
95. RICH, A.R. & GREGORY, J.E. Experimental evidence that lesions with the basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity. Bull. Johns Hosp. 73, 239, 1943.
96. van RIJSSEL, T.G. & MYER, L. Necrotizing generalized arteritis due to use of sulfonamides. Acta Med. Scandinav. 132, 251-263, 1948.
97. ROBERTS, R.C., CROCKETT, K.A. & LAIPPLY, E.C. Effects of salicylates and Benadryl on experimental anaphylactic hypersensitive vascular and cardiac lesion. Arch. Int. Med. 83, 48-66, janv. 1949.

98. ROTHLIN, E. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungsweise einiger chemischer vasotonisierender Substanzen organischer Natur auf überlebende Gefässe. *Biochem. Ztschr.* 111, 299-335, 1920.
99. SAPHIR, O. Myocarditis, a general review with analysis of 240 cases. *Arch. Path.* 32, 1000, 1941; 33, 88, 1942.
100. SAPHIR, O. Myocarditis in bronchiectasis. *Arch. Int. Med.* 72, 775-781, déc. 1943.
Isolated myocarditis. *Am. Heart J.* 24, 167-181, août 1942.
101. SAPHIR, O. Nonrheumatic inflammatory diseases of the heart, C. Myocarditis. In Gould, S.E.: *Pathology of the Heart* ed. Springfield, III, 1953, pg. 784-835.
102. SCHERF, D. & BOYD, L.J. *Cardiovascular Diseases*, Mosby edit. St. Louis, 1939.
103. SEEGAL, B.C. & WILCOX, H.B. jr. Hypersensitivity in isolated rabbit heart following intrapericardial sensitization. *Arch. Path.* 30, 416, 1940.
104. SHOOKHOFF, C. & LIEBERMANN, D.L. Hypersensitiveness to acetylsalicylic acid expressed by angina pectoris syndrome with and without urticaria. *J. Allergy* 4, 506-512, sept. 1933.
105. SIDI, E. & DOBKEVITCH, S. Sensibilisations croisées au groupe "para". *Sem. Hôp. Paris*, 26-38, p. 1819-1821, 22 mai 1950.
106. SIKL, H. Eosinophile Myokarditis als idiokrasisch-allergische Erkrankung. *Frank. Ztschr. Path.* 49, 283-321, 1936.
107. SKRZYDLEWSKI, W. Die chronische allergische Myokarditis. *Schweiz. Med. Wchnschr.* 77, 504-509, 3 mai 1947.
108. SMITH, D.J. Reactions of the isolated surviving coronary artery to epinephrins, acetylcholine and histamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a.Med.* 73, 449-452, mars 1950.

109. STEINER, H. Gibt es ein Eczemtod beim Ersachsenen ?
Zugleich ein Beitrag zur sog. idiopathischen
Myokarditis. Thèse de Bâle, 1927.
110. STEININGER, W.J., KLOPPENSTEIN, M.D. & WOODRUFF, C.E.
Fatal allergie reaction to para-amino-salicylic
acid. Am. Rev. Tuberc. 69, 451, 1954.
111. STEINMANN, B. Akute Nephritis und Myokarditis als allergisch-
entzündliche Vorgänge. Schweiz. Med. Wchnschr.
77, 1069-1074, 4 oct. 1947.
112. STOECKENIUS, W. Beobachtungen an Todesfällen bei frischen syphi-
lis. Beitr. z. path. Anat. 68, 185-217, 1921.
113. SWIFT, H.F., DERICK, C.L. & HITCHCOCK, C.H. Bacterial allergy
(hyperergy) to nonhemolytic streptococci in its
relation to rheumatic fever. J.A.M.A. 90, 906,
1928.
114. THOMPSON, R.T. & ZEEK, P. Acute necrotizing angiiitis due to hyper-
sensitivity following administration of sulfa-
thiazole. Report of case. Am. J. Path. 22, 665-
677, 1946.
115. TZANCK, R.-M. Accidents cutanés par sensibilisation à diverses
substances contenant toutes une fonction amine
primaire substituée en position para.
Thèse méd. Paris Arnette, 1942.
116. URBACH, E. & GÖTTLIEB, P.N. Allergy, Grune & Stratton édit. N.Y.
1946.
117. VASTESAEGER, MERLEN, J.-F., HUSTIN, A.-E. Tachycardie paroxysti-
que et facteurs allergiques. Arch. Mal. Coeur.
8, 721, août, 1951.
118. VAUBEL, E. Die Eiweissemphindlichkeit des Bindgewebes.
Beitr. z. path. Anat. 89, 374-418, 1932.
119. WADSWORTH, G.H. & BROWN, C.H. Serum reaction complicated by acute
carditis. J. Pediatrics 17, 801-805, déc. 1940.
120. WEILL, O. Tachycardie paroxystique et anaphylaxie.
Presse méd. 1, 376-378, 9 mars 1932.
121. WEISS, S. ROBB, G.P. & ELLIS, L.B. The systemic effect of hista-
mine in man with special reference to the

- responses of the cardiovascular system. Arch. Int. Med. 49, 360-396, mars 1932.
122. WELLS, A.H. & SAX, S.G. Isolated myocarditis probably of sulfonamide origine. Am. Heart. J. 30, 522-526, nov. 1945.
123. WERLEY, G. Is allergy a factor in angina pectoris and cardiac infarction? Med. J. a. Rec. 136, 417-421, 16 nov. 1932.
124. WILLOX, H.B. & ANDRUS, E.C. Anaphylaxis in Isolated Heart. J. Exper. Med. 67, 169-180, fév. 1938.
125. WITTGENSTEIN, H. Exsudative Diathese und vegetatives Nervensystem. Ein Beitrag zur Kasuistik des Kosmetik-eczem, Asthma bronchiale und paroxysmales Tachycardie. Wien. Arch. inn. Med. 11, 417-424, sept. 1925.
126. ZINSSER, H. & GRINELL, F. Further studies on bacterial allergy; allergic reactions to the hemolytic streptococcus. J. Immunol. 10, 725, 1925.
127. ZIVITZ, N. & OSHLAG, J.A. Eosinophil pleural effusion and pericarditis with effusion in an allergic subject. J. Allergy, 20, 136-143, mars 1949.

